

Rec'd Patent 10/506583, 383
2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076457 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 5/06**,
A61K 31/435, 38/04, A61P 7/02, C07C 257/00, C07D
213/34
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02487
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. März 2003 (11.03.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 10 590.1 11. März 2002 (11.03.2002) DE
- (51) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): CURACYTE AG [DE/DE]; Gollierstrasse 70 B,
80339 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÜRZEBECHER,
Jörg [DE/DE]; Hubertusstrasse 38, 99094 Erfurt (DE).
STEINMETZER, Torsten [DE/DE]; Ricarda-Huch-Weg
23, 07743 Jena (DE). SCHWEINITZ, Andrea [DE/DE];
Gustav-Fischer-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (74) Anwalt: BÖSL, Raphael; Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, Postfach 860 880, 81635 München
(DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/076457 A1

(54) Title: INHIBITORS OF THE BLOOD-CLOTTING FACTOR Xa, PRODUCTION THEREOF AND USE OF THE SAME

(54) Bezeichnung: HEMMSTOFFE DES GERINNUNGSFAKTORS Xa, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel inhibitors of the blood-clotting factor Xa, to the production thereof and to the use of the same for treating, preventing and diagnosing cardiovascular diseases and thromboembolic events.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe des Gerinnungsfaktors Xa, ihre Herstellung und Verwendung zur Therapie, Prophylaxe und Diagnose von kardiovaskulären Erkrankungen und thromboembolischen Ereignissen.

Hemmstoffe des Gerinnungsfaktors Xa, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe des Gerinnungsfaktors Xa, ihre Herstellung und Verwendung zur Therapie, Prophylaxe und Diagnose von kardiovaskulären Erkrankungen und thromboembolischen Ereignissen.

Die gegenwärtig klinisch eingesetzten Antikoagulantien vom Heparin-Typ bzw. die Vitamin-K-Antagonisten werden nicht allen Anforderungen an ein „ideales“ Antithrombotikum gerecht. Deshalb wird mit kleinmolekularen Hemmstoffen der Gerinnungsenzyme, speziell von Thrombin und Faktor Xa (F Xa), nach Alternativen gesucht. Ein besonderer Vorteil von F Xa-Hemmstoffen im Vergleich zu Thrombin-Hemmstoffen könnte die geringere Blutungsneigung sein, die sich bei verschiedenen Tierversuchen gezeigt hat. So wurde bei antithrombotisch effektiven Dosen die Blutungszeit nur minimal beeinflusst (J.M. Herbert et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 1030-1038, 1996; K. Sato et al., Br. J. Pharmacol. 123, 92-96, 1998).

Die ersten nichtpeptidischen Verbindungen mit hoher Affinität für F Xa waren symmetrische Bis-benzamidine ($K_i = 13$ nM für die wirksamste Verbindung BABCH) (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Auch das Naphthamidin-Derivat DX-9065a besitzt zwei basische Gruppen und hemmt F Xa selektiv mit einem $K_i = 24$ nM (T. Hara et al., Thromb. Haemost. 71, 314-319, 1994). Der mit DX-9065a strukturell verwandte Inhibitor YM-60828 (K. Sato et al. Eur. J. Pharmacol. 339, 141-146, 1997) ist noch wirksamer ($K_i = 1.3$ nM). Inzwischen wurde eine ganze Reihe weiterer bis-basischer Verbindungen beschrieben, bei denen z. B. zwei Benzamidin-Reste über einen Oxazolin-Ring ($K_i = 18$ nM) (M.L. Quan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2813-2818, 1997) bzw. eine Carboxymethylalkyl-Kette ($K_i = 34$ nM) verknüpft sind (T.P. Maduskuie et al., J. Med. Chem. 41, 53-62, 1998). Nachteil der bis-basischen Verbindungen ist insbesondere die geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Auch Hemmstoffe für F Xa, die nur eine basische Gruppe enthalten, wurden beschrieben. N-substituierte Amidino-phenoxy-pyridine ($K_i = 0,11 \text{ nM}$ für BX-807834) wurden auf der Basis von BABCH entwickelt (R. Mohan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1877-1882, 1998; G.B. Phillips et al. J. Med. Chem. 41, 3557-3562, 1998). Amide des N α -Adamantylloxycarbonyl-3-amidinophenylalanins ($K_i = 74 \text{ nM}$ für die wirksamste Verbindung) sind selektive Hemmstoffe des F Xa (S. Sperl et al., Biol. Chem. 381, 321-329, 2000), während N α -arylsulfonyl-aminoacylierte Ester des 3-Amidinophenylalanins eine geringe Hemmwirkung ($K_i = 840 \text{ nM}$ für TAPAM) besitzen (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Die WO 96/10022 offenbart Hemmstoffe, die überhaupt keine starke Ladung mehr besitzen ($K_i = 3,0 \text{ nM}$ für die wirksamste Verbindung).

15 Bisher wurden nur wenige Peptide als Hemmstoffe für F Xa beschrieben, die sich von der Substrat-Sequenz Ile-Glu-Gly-Arg ableiten. Die von Kettner und Shaw (Thromb. Res. 22, 645-652, 1981) beschriebenen Chlormethylketone hemmen F Xa irreversibel und sind nicht für in vivo-Anwendungen geeignet. Dagegen sind die Peptide SEL 2489 ($K_i = 25 \text{ nM}$) und SEL 2711 ($K_i = 3 \text{ nM}$) außerordentlich

20 wirksam (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37, 1053-1059, 1998). Auch einige Peptidyl-Arginin-Aldehyde und Peptidyl-Arginyl-Ketone wurden beschrieben, die neben Argininal oder einem Arginyl-Ketonderivat, wie z.B. Arginyl-Ketothiazol in P3-Position ein D-Arginin bzw. eine unnatürliche basische Aminosäure, wie z.B. 4-Amidinophenylalanin, 3- oder 4- Amidinopiperidinyllalanin und 4-

25 Guanidinophenylalanin in P3 besitzen (Z. H. Jonathan, Bioorg. Med. Lett. 9, 3459-3464, 1999 und Übersichtsarbeit: Zhu und Scarborough Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs 1999, 1, 63-88.) In der Anmeldung WO 01/96366 sind Hemmstoffe offenbart, die sich von acyliertem Amidinobenzylamin ableiten und neben einer natürlichen Aminosäure in P2 einen

30 D-Ser-Ether oder ein vergleichbares Derivat einer unnatürlichen Aminosäure enthalten. Verbindungen diese Typs hemmen sowohl F Xa ($K_i = 30 \text{ nM}$ für die wirk-

5 samste Verbindung) als auch die Gerinnung von menschlichem Blutplasma sehr wirksam. Allerdings haben Verbindungen diese Typs nur unzureichende pharmakokinetische Eigenschaften für eine Anwendung in vivo; sie werden nach oraler Gabe kaum resorbiert und im Versuchstier nach i.v.-Gabe sehr schnell aus der Zirkulation eliminiert.

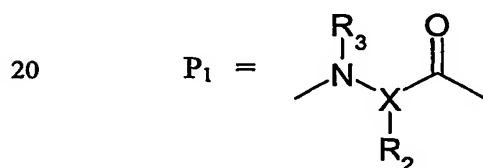
Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, einen auch für therapeutische Anwendungen geeigneten Wirkstoff anzugeben, der den Gerinnungsfaktor Xa mit hoher Aktivität und Spezifität hemmt und der nach i.v.-, s.c.- oder oraler Gabe
10 möglichst lange im Körper zirkuliert.

Überraschend wurde gefunden, dass acyliertes Amidinobenzylamin gemäß der im Patentanspruch 1 angeführten allgemeinen Formel I,

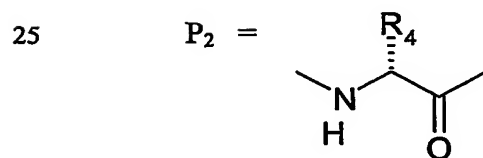


wobei

A P₂—P₁ mit



und



ist,

insbesondere Verbindungen des 4-Amidinobenzylamins, bei denen X, R₂, R₃ und
30 R₄ natürliche und/oder unnatürliche Aminosäuren ergeben, dann sowohl Faktor Xa sehr wirksam inaktivieren als auch langsam aus der Zirkulation eliminiert

werden, wenn neben der Amidinofunktion weitere geladene Gruppen, vorzugsweise Carboxyl, Amino, Amidino, Hydroxyamidino, Amidrazono oder Guanidino eingeführt werden. Die Carboxylgruppen können auch geschützt in Form ihrer Ester vorliegen, wobei bevorzugt Ethylester Verwendung finden. Diese Ester
5 werden in vivo teilweise in die freien Säuren umgewandelt.

Die Benennung der Reste P_2 und P_1 in dem Struktursegment A der allgemeinen Formel I bezieht sich nicht auf die sonst üblicherweise verwendete Nomenklatur der Aminosäurereste in Peptidsubstraten von Serinproteasen und davon abgeleiteten Inhibitoren, wie sie von Schechter und Berger eingeführt wurde (Schechter
10 und Berger, Biochem. Biophys. Res. Comm. 27, 157-162 (1967)). In allen Teilen der Erfindung, d.h. sowohl in der Beschreibung als auch in den Ansprüchen gelten die folgenden Definitionen:

15 Der Buchstabe P in Zusammenhang mit einer Zahl von 1 bis 3 in normaler Schrift, d.h. P_1 , P_2 oder P_3 , wird für Aminosäurereste und deren Derivate entsprechend der Nomenklatur von Schechter und Berger verwendet. Dagegen steht der Buchstabe P in Zusammenhang mit einer tiefgestellten 1 oder 2, d.h. P_1 oder P_2 , für Aminosäurereste und deren Derivate als Bestandteile der Struktur A in
20 Formel I der vorliegenden Erfindung. Dabei entspricht substituierte oder unsubstituierte natürliche oder unatürliche Aminosäure P_1 in der Struktur A P_2 nach Schechter und Berger und die in der D-Konfiguration vorliegende substituierte oder unsubstituierte natürliche oder unatürliche Aminosäure P_2 in der Struktur A entspricht P_3 nach Schechter und Berger.

25

In Formel I ist

R_1 ein H oder $-(CH_2)_aCOOR_6$ mit $a = 0, 1, 2, 3, 4$ oder 5, vorzugsweise mit $a = 0, 1$ oder 2, wobei R_6 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist;

30

R_2 ist ein H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder

$-(CH_2)_cCOOR_8$ mit $c = 1, 2, 3$ oder 4 , wobei R_8 H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist, oder

$-(CH_2)_d-OR_9$ mit $d = 1, 2, 3$ oder 4 , wobei R_9 H ist, oder

$-(CH_2)_eOR_{10}$, $-(CH_2)_eSR_{10}$, $-(CH_2)_e$ -Guanidino, $-(CH_2)_e$ -Imidazol oder $-(CH_2)_eNHR_{10}$ mit $e = 1, 2, 3, 4$ oder 5 ist, wobei R_{10} H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

R_3 ist ein H oder $-(CH_2)_bR_7$ mit $b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ oder 8 , vorzugsweise mit $b = 2$ oder 3 , wobei R_7 H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder ein geladener Rest, vorzugsweise eine $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-, $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidinogruppe mit $j = 0, 1$ oder 2 , wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

R_4 ist ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 3, C-Atomen, $-(CH_2)_fOR_{11}$, $-(CH_2)_fSR_{11}$, $-(CH_2)_f$ -Guanidino, $-(CH_2)_f$ -Imidazol, $-(CH_2)_fR_{11}$ oder $-(CH_2)_fNHR_{11}$ mit $f = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, wobei R_{11} H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4 C-Atomen, vor allem tButyl oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14;

insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; wobei P_2 in der Struktur A der allgemeinen Formel I in der D-Konfiguration vorliegt;

- 5 R_5 ist $-(CH_2)_g(CH_3)_h$, $-(CH_2)_i$ -Aryl mit $g + h = i = 0, 1, 2$ oder 3, $-SO_2R_{12}$, $-COR_{12}$, oder $-COOR_{12}$, wobei R_{12} ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist,
- 10 wobei R_5 mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise einer $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-, $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit $j = 0, 1$ oder 2 modifiziert sein kann, wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

15

U ist ein Phenyl- oder Cyclohexylrest; ein Heterophenyl- oder Heterocyclohexylrest mit vorzugsweise mindestens einem N, S oder O als Heteroatom, insbesondere Pyridin, Piperidin oder Pyrimidin oder ein Thiophenrest;

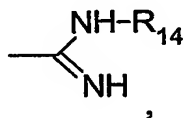
V ist $(CH_2)_n$ mit $n = 0, 1, 2$ oder 3, vorzugsweise 0;

- 20 X ist N oder CH, vorzugsweise CH;

Y ist N oder $(CH)_m$ mit $m = 0$ oder 1, vorzugsweise CH;

Z kommt in 3- oder 4-Position vor und ist eine Aminomethyl-, eine Guanidino-funktion oder eine Amidinogruppe

25



30

wobei R_{14} H, OH, NH_2 , $-COR_{15}$ oder $-COOR_{15}$ ist, wobei R_{15} ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 4 und besonders bevor-

zugt 1 bis 2 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

5 wobei ein oder mehrere geladene Reste vorzugsweise abgeleitet von $-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{COOH})_2$, $-\text{SO}_2\text{H}$, NH_2 , einer Amidino-, Hydroxyamidino-, Amidrazono- oder Guanidinogruppe in den Resten R_1 , R_2 , R_3 oder R_5 vorhanden sind; oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Prodrugs oder in Form ihres Salzes.

10 Ein Prodrug im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein acyliertes Amidino- oder Guanidinobenzylamin gemäß der allgemeinen Formel I, das als pharmazeutisch inaktives Derivat der entsprechenden pharmazeutisch wirksamen Substanz vorliegt und nach oraler Gabe spontan oder enzymatisch biotransformiert wird unter Freisetzung der pharmazeutisch wirksamen Substanz.

15

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei U an 1, 2 oder 3 Positionen vorzugsweise mit einem Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, oder einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder Propoxyrest substituiert ist.

20

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei eine Carboxylgruppe als Ester, bevorzugt als Ethylester, geschützt vorliegt, die im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.

25

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei R_9 in diesem Fall ein Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonyl-Rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome und der Arylrest vorzugsweise 5
30 bis 8, insbesondere 6 C-Atome besitzt; und wobei R_9 im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei P₂ in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Amidinophenylglycin, D-4-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylglycin, D-4-Aminophenylalanin, D-4-Aminophenylhomoalanin, D-4-Aminophenylglycin, D-3-Aminophenylalanin, D-3-Aminophenylhomoalanin, D-3-Aminophenylglycin, D-4-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, 3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-4-Piperidinyllalanin, D-4-Piperidinylhomoalanin, D-4-Piperidinylglycin, D-4-N-(Amidino)Piperidinyllalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylhomoalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylglycin, D-3-Piperidinyllalanin, D-3-Piperidinylhomoalanin, D-3-Piperidinylglycin, D-3-Amidinopiperidinyllalanin, D-3-Amidinopiperidinylhomoalanin, D-3-Amidinopiperidinylglycin, D-4-Aminocyclohexylalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylhomoalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylglycin in cis oder trans, n-Butylamidinoglycin, n-Pentylamidinoglycin oder n-Propylamidinoglycin. D-Alanin(3-(1-N-Piperazinyl)) oder D-Homoalanin(3-(1-N-Piperazinyl)). Die genannten Aminosäuren haben gemeinsam, dass sie Arginin-Derivate sind.

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei P₂ in der Struktur A der allgemeinen Formel I ebenfalls von einer Aminosäure in der D-Konfiguration abstammt, die ein Arginin-Derivat ist, die aber eine geringere Basizität aufweist als die im vorigen Absatz genannten

5 Aminosäuren. Besonders geeignete Beispiele hierfür sind: D-Canavanin, D-Homocanavanin, D-Norcanavanin; D-Canavanin wird analog der Vorschrift für L-Canavanin mit D-Homoserin als Ausgangsstoff synthetisiert (Kim et al., Med. Chem. Res. 377-383 (1996). Weitere Beispiele sind: 2-Amino-4-Amidinohydrazono-Buttersäure, 2-Amino-5-Amidinohydrazono-Propionsäure, 2-

10 Amino-5-Amidinohydrazono-Pentansäure. Die Synthese erfolgt nach der Strategie, die für die Einführung der Amidrazonogruppe in eine Serie von Thrombin-hemmstoffen beschrieben wurde (Soll et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1-4). Des Weiteren 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Buttersäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Propionsäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Pentansäure,

15 wobei die Synthese der Aminopyridinderivate wie in: von der Saal, Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1283-1288 (1997) beschrieben erfolgt. Ein weiteres Beispiel ist das 4-Imidazolyl-Propargylglycin, das aus Propargylglycin (Advanced Chemtech) und Pd-Katalysierter Kopplung mit N-Trityl-4-Iodimidazol analog folgender Referenzen: Lee et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2775-2778 (2000); Kirk, K.I. J.

20 Heterocycl. Chem. 22, 57 ff. (1985) hergestellt wird. Weitere Beispiele sind: D-Histidin, D-Homohistidin, D-Histidin-(1-Methyl), D-Homohistidin-(1-Methyl), D-Histidin-(3-Methyl), D-Homohistidin-(3-Methyl), D-Alanin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Homoalanin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Glycin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Alanin(4-Pyridyl), D-Homoalanin(4-Pyridyl), D-Glycin(4-

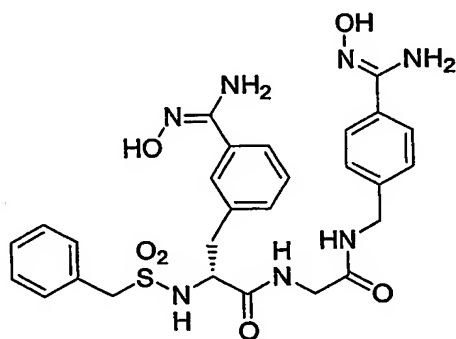
25 Pyridyl), D-Alanin(3-Pyridyl), D-Homoalanin(3-Pyridyl), D-Glycin(3-Pyridyl), D-Alanin(2-Pyridyl), D-Homoalanin(2-Pyridyl), D-Glycin(2-Pyridyl), D-Alanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Alanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-2-Amino-3-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-

30 buttersäure, D-Alanin(3-(2-benzimidazolyl)), D-Homoalanin(3-(2-benzimidazolyl)), D-Alanin(3-(3-Quinolinyl), D-Homoalanin(3-(3-Quinolinyl),

D-Tryptophan, D-Homotryptophan, D-Tryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-Homotryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-2-Amino-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-Citrullin, D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-4-Hydroxyamidinophenylalanin, D-4-Hydroxyamidinophenylhomoalanin, D-4-Hydroxyamidinophenylglycin, D-3-Hydroxyamidinophenylalanin, D-3-Hydroxyamidinophenylhomoalanin oder D-3-Hydroxyamidinophenylglycin. Ein Vorteil von Faktor Xa-Inhibitoren mit diesen weniger basischen D-Arginin-Mimetika besteht darin, dass sie bei physiologischem pH Wert nur teilweise geladen sind und daher oral besser aufgenommen werden.

15

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindung die folgende Struktur aufweist



20

wobei die in der Struktur enthaltenen Hydroxamidinogruppen im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in die analogen Amidinogruppen umgewandelt werden, wodurch die inhibitorisch wirksame Inhibitorstruktur entsteht.

Weitere besonders geeignete Verbindungen sind Verbindungen nach der allgemeinen Formel I, wobei der Substituent am substituierten Aryl-, Heteroaryl-, A-
ralkyl- oder Heteroaralkylrest ein Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom,
insbesondere Fluor oder Chlor, ist.

5

Neben der Inaktivierung von Faktor Xa werden die zusätzlich geladenen 4-
Amidinobenzylamin-Derivate auf vorteilhafte und überraschende Weise sehr
langsam eliminiert, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine neue
Gruppe von hochaktiven F Xa-Hemmstoffen darstellen.

10

Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze, vorzugsweise mit Mineralsäuren,
bevorzugt als Hydrochloride, vor oder vorzugsweise als Salze mit geeigneten or-
ganischen Säuren. Bevorzugte Salze von Mineralsäuren sind auch Sulfate. Geeig-
nete organische Säuren sind beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure, Methylsul-
fonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure oder Trifluoressigsäure, wobei bevorzugte
Salze von organischen Säuren Acetate sind.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Wei-
se, wie nachfolgend beschrieben, beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

20

Aus dem kommerziell erhältlichen 4-Cyanobenzylamin (Showa Denko, Japan)
wird das Boc-geschützte 4-Acetyloxamidinobenzylamin nach dem Fachmann be-
kannten Verfahren gewonnen. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgt die
Ankopplung der weiteren Aminosäuren und der Schutzgruppe R₅ mittels Stan-
dardkopplungsmethoden mit Boc als N-terminaler Schutzgruppe. Die zweite A-
minosäure kann auch direkt als N-aryl- bzw. N-aralkyl-sulfonyl-geschützte Ami-
nosäure gekoppelt werden. Die Peptidanaloga werden sequentiell, beginnend vom
Acetyloxamidinobenzylamin, aufgebaut. Die meisten Zwischenprodukte kristalli-
sieren gut und lassen sich damit einfach reinigen. Die Endreinigung der Hemm-
stoffe erfolgt auf der letzten Stufe vorzugsweise über präparative, reversed-phase
HPLC.

25

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach der allgemeinen Formel I, wobei sequentiell die entsprechenden Aminosäuren an ein 4-Acetyloxamidinobenzylamin angekoppelt werden, wobei
5 die N-terminale Aminosäure entweder den R₅-Rest bereits trägt oder dieser anschließend daran gebunden wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend einen erfindungsgemäßen Hemmstoff sowie weitere pharmazeutisch geeignete Hilfs-
10 und/oder Zusatzstoffe. Geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe, die z.B. der Stabilisierung und/oder Konservierung des Arzneimittels dienen, sind dem Fachmann allgemein geläufig (z.B. Sucker H. et al., (1991) Pharmazeutische Technologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Hierzu zählen beispielsweise physiologische Kochsalzlösungen, Ringer-Dextrose, Ringer-Laktat, entmineralisiertes
15 Wasser, Stabilisatoren, Antioxidantien, Komplexbildner, antimikrobielle Verbindungen, Proteinaseinhibitoren und/oder inerte Gase.

Das Arzneimittel könnte beispielsweise in parenteraler Anwendungsform, insbesondere in intraarterieller, intravenöser, intramuskulärer oder subcutaner Form, in
20 enteraler Anwendungsform, insbesondere zur oralen oder rektalen Anwendung, oder in topischer Anwendungsform, insbesondere als Dermatikum, angewendet werden. Bevorzugt sind intravenöse oder subkutane Anwendungen.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird das Arzneimittel beispielsweise in
25 Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Hemmstoffe von Faktor Xa oder die genannten Arzneimittel werden bevorzugt zur Diagnose, Therapie oder Prophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines thromboembolischen Ereignisses, insbesondere in oraler, subkutaner, intravenöser oder transdermaler Form verwendet.

5

Die Erfindung soll nachstehend anhand von drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne sie zu beschränken

Methoden

10 Analytische HPLC: Shimadzu LC-10A System, Säule: Vydac C₁₈, 5 µm (250 x 4 mm) Lösungsmittel A: 0,1 % TFA in Wasser, B: 0,1 % TFA in ACN, Gradient: 10 % B bis 60 % B in 50 min, 1 ml/min Fluß, Detektion bei 220 oder 215 nm.

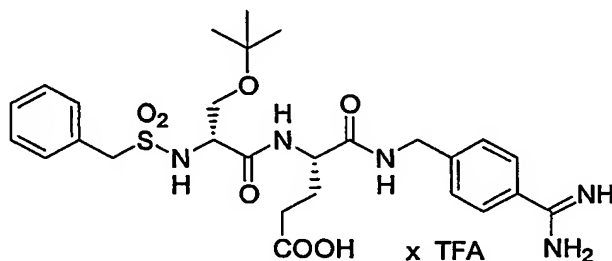
Präparative HPLC: Shimadzu LC-8A System, Säule: Knauer C₁₈, 5 µm (250 x 32 mm) Lösungsmittel A: 0,1 % TFA in Wasser, B: 0,1 % TFA in ACN, Gradient:

15 10 % B bis 55 % B in 120 min, 10 ml/min Fluß, Detektion bei 220 nm.

Massenspektroskopie: Die Massenspektren wurden auf einem Kompact Probe der Firma Kratos (Manchester, England) mit einem Flugzeitmessungsdetektor und α-Cyano-Hydroxyzimtsäure als Matrix, bzw. auf einem ESI-MS LCQ der Firma Finnigan (Bremen, Deutschland), gemessen.

20

Beispiel 1: Synthese von Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu-4- Amidinobenzylamid x TFA



25

1.1 Boc-4-Cyanobenzylamid

20 g (0,151 mol) 4-Cyano-benzylamin wurden in 300 ml H₂O, 150 ml Dioxan und 150 ml 1 N NaOH gelöst. Unter Eiskühlung wurden 37,5 ml Di-tert.-butyl-dicarbonat zugetropft und eine Stunde bei 0 °C sowie weitere 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde im i.V. entfernt und das Produkt wurde in 5 Essigester und 5 % KHSO₄-Lösung aufgenommen. Die Essigesterphase wurde 3Mal mit 5 %-iger KHSO₄- und 3-mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingengt (weiße Kristalle). HPLC: Acetonitril/H₂O, Elution bei 44,1 % Acetonitril; Ausbeute: 30,48 g (0,131 mol), 87 %.

10

1.2 Boc-4-Acetyloxamidinobenzylamid

Nach Judkins et al. (Synthetic Comm. 26, 4351-4367, 1996) wurden 30,48 g (0,131 mol) Boc-4-Cyanobenzylamid mit 13,65 g (0,197 mol) Hydroxylamin x HCl und 34 ml (0,197 mol) DIEA in 300 ml abs. Ethanol gelöst. Es wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz i.V. eingengt, der Rückstand in ca. 200 ml Essigsäure gelöst und mit 18,67 ml (0,197 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde erneut eingengt, in Essigester gelöst und bei 0 °C je 3-mal mit 5 %iger KHSO₄- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i.V. fiel ein weißes Pulver an. HPLC: Acetonitril/H₂O, Elution bei 32,0 % Acetonitril; Ausbeute: 31,3 g (0,102 mol) 78 %.

15

1.3 4-AcetyloxAmidinobenzylamin x HCl

5 mmol Boc-4-Acetyloxamidinobenzylamid werden in 20 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird i.V. weitgehend eingengt, das Produkt mit trockenem Diethylether gefällt, abgefrittet, nochmals mit frischem Ether gewaschen und i.V. getrocknet. Auf Grund der quantitativen Umsetzung wurde das Produkt ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

25

1.4 Boc-Glu(OBzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid

30

Die Kopplung von Boc-Glu(OBzl)-OH (Orpegen, Heidelberg) an 4-AcetyloxAmidinobenzylamin x HCl erfolgte nach Frérot et al. (Tetrahedron 47, 259 ff., 1991). Dazu wurden 2,27 g (9,3 mmol) 4-AcetyloxAmidinobenzylamin x HCl und 3,138 g (9,3 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH in ca. 25 ml DMF gelöst. Bei 0 °C wurden 4,84 g (9,3 mmol) PyBOP und 3,878 ml (27,9 mmol) TEA zugegeben und der pH-Wert mit TEA auf 9 eingestellt. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde i.V. eingengt, in Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingengt. Ausbeute: 4,1 g (7,8 mmol) 84 %.

10

1.5 H-Glu(OBzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid x HCl

4,1 g (7,8 mmol) Boc-Glu(Bzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid wurden in 100 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde i.V. weitgehend eingengt und mit trockenem Diethylether gefällt, danach abgefrittet und das Produkt nochmals mit frischem Ether gewaschen. Nach Trocknen des Produkts i.V. wurde es ohne weitere Aufreinigung für die Synthese nach Punkt 1.7 eingesetzt.

15

1.6 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-OH

525 mg (3,257 mmol) H-D-Ser(tBu)-OH und 1,187 ml (6,824 mmol) DIEA wurden in 75 ml 50 % Acetonitril gelöst. Dann wurden 591 mg (3,102 mmol) Benzylsulfonylchlorid zugegeben und 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde i.V. eingengt, mit Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i.V. eingengt. Ausbeute: 743 mg (2,357 mmol) 76 %.

20

25

1.7 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu(OBzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid

136 mg (0,433 mmol) Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-OH und 194 mg (0,433 mmol) H-Glu(OBzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid x HCl wurden in 5 ml abs. DMF gelöst. Unter Eiskühlung wurden 225 mg (0,433 mmol) PyBOP und 230 µl (1,32 mmol) DIEA zugegeben. Nach 2 Std. wurde i.V. eingengt, mit Essigester aufge-

30

nommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i.V. eingengt und ohne weitere Aufarbeitung nach Punkt 1.8 hydriert. Ausbeute: 242 mg (0,342 mmol) 79 %.

- 5 1.8 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu-4-Amidinobenzylamid x TFA
242 mg (0,342 mmol) Bzls-D-Ser(tBu)-Glu(OBzl)-4-Acetyloxamidinobenzylamid wurden in 30 ml 90 %iger Essigsäure gelöst. Anschließend wurden unter Argon 20 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle zugesetzt. Argon wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und der Ansatz unter Rühren 24 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingengt und das Produkt mit präparativer reversed-phase HPLC gereinigt (Acetonitril/H₂O, 0,1 % Trifluoressigsäure, Elution bei 34,9 % Acetonitril).

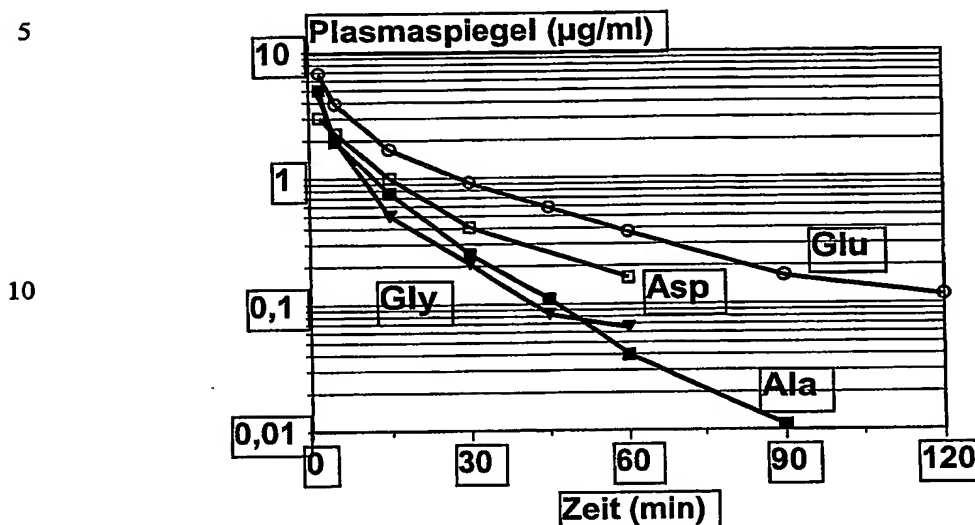
15 **Beispiel 2: Hemmung von F Xa durch ausgewählte acylierte Amidinobenzylamin-Verbindungen**

R ₅	Konfiguration R ₄	R ₄	R ₃	X-R ₂	Y-R ₁	K _i (μM)
Bzl-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH ₂	CH ₂	0,050
Bzl-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH-CH ₂ -COOH	CH ₂	1,2
Bzl-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH-(CH ₂) ₂ -COOH	CH ₂	0,25

Bestimmung der Hemmwirkung

- Zur Bestimmung der Hemmwirkung wurden 200 μl Tris-Puffer (0,05 M, 0,154 M NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0; enthält den Inhibitor), 25 μl Substrat (Moc-D-Nle-Gly-Arg-pNA in H₂O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50 μl F Xa (vom Rind, Diagnostic Reagents Ltd, Thame, GB) bei 25 °C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25 μl Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K_i-Werte wurden nach Dixon (Biochem. J. 55, 170-171, 1953) durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K_i-Werte sind das Mittel aus mindestens drei Bestimmungen.

Beispiel 3: Elimination nach i.v.-Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht an der Ratte von Derivaten des Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Gly-4-amidinobenzylamids mit Ala, Asp bzw. Glu in P2-Position



15

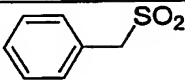
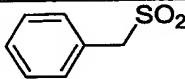
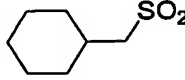
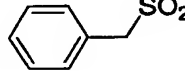
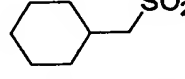
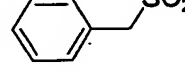
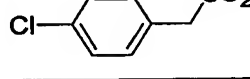
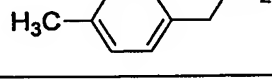
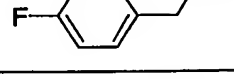
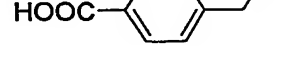
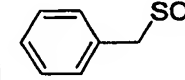
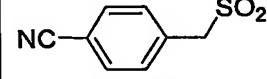
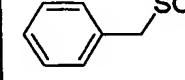
Tierversuche

Weibliche Wistar Ratten (240-300 g Körpergewicht) wurden narkotisiert (Ethylurethan 2,5 g/ml in NaCl, 0,5 ml/100 g Ratte), anschließend erfolgte die Präparation der am Hals gelegenen *A. carotis*. Ein in diesem Gefäß fixierter Katheter ermöglichte die Blutentnahme zu festgelegten Zeiten. Das Applikationsvolumen betrug 0,5 ml, als Applikationslösung wurde 0,9% NaCl eingesetzt. Blutproben à 500 µl (versetzt im Verhältnis 19 + 1 mit 1,04 M Natriumcitrat) wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 und 270 min. Der entstandene Blutverlust wurde unmittelbar nach Entnahme der Probe mit 500 µl 0,9 % NaCl-Lösung kompensiert. Citratplasma wurde durch Zentrifugation des Blutes bei 1200*g, für 10 min erhalten. Die Konzentration der Wirkstoffe im Plasma wurde mittels HPLC ermittelt.

20

25

Beispiel 4: Hemmung von Faktor Xa durch Inhibitoren der allgemeinen Struktur nach Formel I

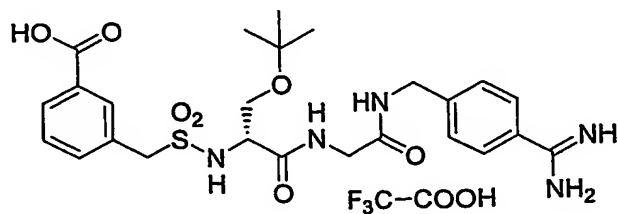
Nr	R ₅	P ₂	P ₁	NH-YR ₁ -V-U-Z	K _i (μM)
1.		D-Phe(3-Amidino)	Gly	4-Amba	0,0065
2.		D-Arg	Gly	4-Amba	0,0067
3.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,014
4.		D-Phe	Gly	4-Amba	0,026
5.		D-Ser(tBu)	Ser	4-Amba	0,027
6.		D-Cha	Glu	4-Amba	0,028
7.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,029
8.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,034
9.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,036
10.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,053
11.		D-Ser(tBu)	Ser	4-Amba	0,054
12.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,065
13.		D-Cha	Lys	4-Amba	0,067

14.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,07
15.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,078
16.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,083
17.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,088
18.		D-Ser(tBu)	Ala	4-Amba	0,12
19.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,13
20.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,14
21.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,16
22.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,17
23.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,17
24.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,18
25.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,18

26.		D-Phe(4-Amidino)	Gly	4-Amba	0,26
27.		D-Ser(tBu)	Ser	4-Amba	0,27
28.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,28
29.		D-Phe(4-CN)	Gly	4-Amba	0,30
30.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Amba	0,35
31.		D-Phe(4-Aminomethyl)	Gly	4-Amba	0,39
32.		D-His	Gly	4-Amba	0,67
33.		D-Ser(tBu)	Gly	4-Oxamidino-benzylamid	26

Beispiel 5: **Synthese von Beispiel 1: 3-(HOOC)Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-Amidinobenzylamid x TFA (Nr. 19. der Tabelle aus Beispiel 4)**

5



5a) 3-(COOMe)-Benzylsulfonsäure Natrium-Salz

5 g (21,1 mmol) 3-(Bromomethyl)Benzoessäuremethylester (Lancaster) wurden in 35 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 2,94 g (23,3 mmol) Na_2SO_3 8 h unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wurde heiß filtriert und das Wasser im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Der Ansatz wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, danach wurden die Kristalle abgesaugt und nochmals aus Wasser umkristallisiert. Die Kristalle wurden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g (15,46 mmol) HPLC: 22,3 % B

10

5b) 3-(COOMe)-Benzylsulfonylchlorid

2,5 g (9,91 mmol) 3-(COOMe)-Benzylsulfonsäure Natrium-Salz wurden mit ca. 10 ml Phosphorylchlorid angefeuchtet, mit 2,27 g (10,9 mmol) PCl_5 versetzt und 15 Minuten im Eisbad gerührt. Danach wurde der Ansatz 4 h auf 80 °C erwärmt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegossen und 30 min kräftig gerührt, das Produkt schied sich in Form weißer Kristalle auf dem Eis ab. Nachdem das Eis teilweise aufgetaut war, wurde der Ansatz durch eine Fritte filtriert und das verbleibende Produkt-Eis-Gemisch mehrmals mit Wasser gewaschen. Die verbleibenden Kristalle wurden im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 1,6 g (6,43 mmol) 65 % (weiße Kristalle)

5c) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-OH

0,75 g (4,65 mmol) H-dSer(tBu)-OH (Bachem) wurden in 60 ml trockenem DCM suspendiert, mit 1,23 ml (9,765 mmol) Trimethylsilylchlorid und 1,7 ml (9,765 mmol) DIEA versetzt. Der Ansatz wurde 1,0 h unter Rückfluss gekocht und danach im Eisbad abgekühlt. Anschließend wurden 1,27 g (5,12 mmol) 3-(COOMe)-Benzylsulfonylchlorid und 1,04 ml (6 mmol) DIEA in mehreren Portion innerhalb von 30 min zugegeben. Der Ansatz wurde weitere 15 min unter Eiskühlung und danach für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (mit 1 N NaOH auf pH 8,5-9 gebracht) gelöst und 2 x mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5 %

30

KHSO₄-Lösung angesäuert und 3 x mit Essigester extrahiert. Die vereinte Essigesterphase wurde jeweils 3 x mit 5 % KHSO₄-Lösung und NaCl-gesättigter Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

5 Ausbeute: 1,3 g (3,48 mmol Feststoff), HPLC: 51 % B

5d) H-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x HCl

2 g (5,49 mmol) Boc-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid (hergestellt wie in WO 01/96286 A2 beschrieben) wurden mit 30 ml 1 N HCl in Eisessig versetzt.

10 Der Ansatz wurde gelegentlich umgeschüttelt. Nach 45 min wurde das Lösungsmittel etwas eingengt und das Produkt durch Zugabe von Diethylether gefällt, auf einer Fritte abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,55 g (5,15 mmol), weißer Feststoff

15 5e) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid

1 g (2,68 mmol) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-OH und 0,84 g (2,8 mmol) H-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x HCl wurden unter Rühren und Eiskühlung in 15 ml DMF gelöst und mit 1,39 g (2,68 mmol) PyBop sowie 1,26 ml (7,236 mmol) DIEA versetzt. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt und wei-

20 tere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wurde im Vakuum eingengt, der verbleibende Rückstand in Essigester gelöst und jeweils 3 x mit 5 % KHSO₄, NaCl-gesättigtem Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und nochmals mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen. Die Essigesterphase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt

25 wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

Ausbeute: 1,35 g (2,18 mmol) Öl, HPLC: 47,89 % B

5f) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid x Acetat

30 1 g (1,61 mmol) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Acetyloxamidino)-Benzylamid wurden in 65 ml 90 % Essigsäure gelöst, mit 150 mg Katalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt und über Nacht mit Wasserstoff hydriert. Der

Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Toluol versetzt, danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt. Dieser Vorgang wurde nochmals wiederholt. Der verbleibende Rückstand wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 0,9 g (1,44 mmol) Feststoff, HPLC: 39,75 % B

Ca. 50 mg des Rohproduktes wurden mit präparativer reversed-phase HPLC gereinigt und lyophilisiert.

MS: berechnet 561,2 (monoisotopic), gefunden 562,9 $[M+H]^+$

10

5g 3-(COOH)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid x TFA
750 mg (1,2 mmol) 3-(COOMe)-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)-Benzylamid x Acetat wurden in 20 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst und mit 4 ml 1 N LiOH versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt, nach ca. 15 h mit 5 % KHSO₄ neutralisiert (pH 6-7) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer reversed-phase HPLC gereinigt und lyophilisiert.

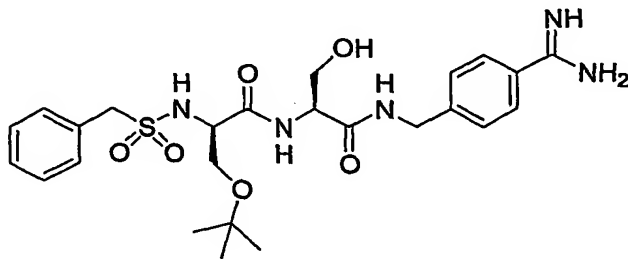
15

HPLC: 34,16 % B (weißer Feststoff)

MS: berechnet 547,21 (monoisotopic), gefunden 548,3 $[M+H]^+$

20

Beispiel 6: Benzylsulfonyl-dSer-Ser-4-Amidinobenzylamid x TFA (Nr. 11 der Tabelle aus Beispiel 4)



25

6a) Boc-Ser-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid

1 g (4,873 mmol) Boc-Ser-OH wurden in 50 ml DMF gelöst und bei -15 °C mit 0,536 ml (4,873 mmol) NMM und 0,6335 ml (4,873 mmol) CKBIE versetzt. Der Ansatz wurde 10 min bei -15 °C gerührt, dann wurden 1,187 g (4,873 mmol) 4-
5 (Acetyloxamidino)Benzylamin x HCl (hergestellt wie in WO 01/96286 A2 beschrieben) und 0,536 ml (4,873 mmol) NMM hinzugefügt. Nach 20 min wurden nochmals 0,15 ml NMM zum Ansatz gegeben. Der Ansatz wurde eine weitere Stunde bei -15 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Ansatz in reichlich Essigester aufgenommen und 1 x mit wenig ges. NaHCO₃-Lösung und 2 x mit wenig NaCl-gesättigtem
10 Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1,2 g weißer Schaum, HPLC: 29,9 % B

15 6b) H-Ser-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x TFA

1,1 g Boc-Ser-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid wurden mit 2 ml Wasser und 18 ml TFA versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Produkt durch Zugabe von trockenem Diethylether gefällt, abgesaugt und nochmals mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 0,85 g weißer Feststoff, HPLC: 15,42 % B

6c) Bzls-dSer(tBu)-Ser-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid

0,2 g (0,634 mmol) Bzls-dSer(tBu)-OH und 0,2097 g (0,634 mmol) H-Ser-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x TFA wurden in 10 ml DMF gelöst und bei 0 °C mit 0,329 g (0,634 mmol) PyBop und 329 µl DIEA versetzt. Der Ansatz wurde 30
25 min bei 0 °C und weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in reichlich Essigester aufgenommen und jeweils 2 x mit wenig Volumen an 5 % KHSO₄, NaCl-gesättigtem Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und nochmals mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Va-
30

kuum entfernt. Es verblieb ein öliges Rohprodukt, das direkt für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt wurde.

Ausbeute: 0,31 g Öl, HPLC: 42,97 % B

5 6d) Bzls-dSer(tBu)-Ser-4-(Amidino)Benzylamid x TFA

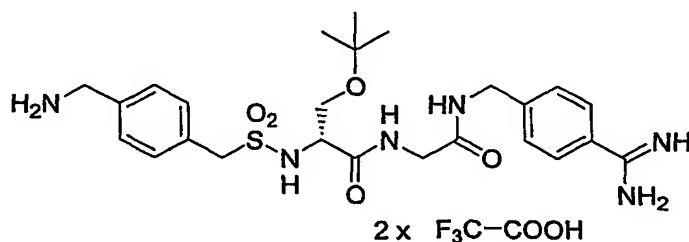
200 mg (0,29 mmol) Bzls-dSer(tBu)-Ser(Bzl)-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid wurden in 100 ml 90 % Essigsäure gelöst, dazu wurden 50 mg Katalysator (10 % Pd/C) gegeben. Der Ansatz wurde 6 h bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingengt und das Produkt mit präparativer HPLC gereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 75 mg (weisser Feststoff), HPLC: 34,7 % B.

MS: berechnet 533,23 (monoisotopic), gefunden 534,5 $[M+H]^+$

15

Beispiel 7: 4-(Aminomethyl)Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-Amidinobenzylamid x 2 TFA



20

7a) 4-Cyano-Benzylsulfonsäure Natrium-Salz

30 g (153 mmol) 4-Cyanobenzylbromid (Aldrich) wurden in 150 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 21,2 g (168,3 mmol) Na₂SO₃ 8 h unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde heiß filtriert und das Wasser im Vakuum etwas eingengt. Der Ansatz wurde zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, danach wurden die Kristalle abgesaugt und nochmals aus Wasser umkristallisiert. Die Kristalle wurden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25

Ausbeute: 17,1 g (78 mmol), HPLC: 18,24 % B

7b) 4-Cyano-Benzylsulfonylchlorid

5 g (22,83 mmol) 4-Cyano-Benzylsulfonsäure Natrium-Salz wurden mit ca. 20 ml
5 Phosphorylchlorid angefeuchtet und mit 5,2 g (25,11 mmol) PCl_5 versetzt und 15
min unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde der Ansatz 4 h auf 80 °C er-
wärmt. Danach wurde der Ansatz auf Eis gegossen und 30 min kräftig gerührt,
das Produkt schied sich als weißer Feststoff auf dem Eis ab. Nachdem das Eis
teilweise aufgetaut war, wurde der Ansatz durch eine Fritte filtriert und das
10 verbleibende Produkt-Eis-Gemisch mehrmals mit Wasser gewaschen. Die
verbleibenden Kristalle wurden im Vakuum getrocknet und direkt für den nächs-
ten Syntheseschritt verwendet.

Ausbeute: 3,4 g (15,76 mmol)

15 7c) 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-OH

1 g (6,2 mmol) H-dSer(tBu)-OH (Bachem) wurden in 50 ml trockenem DCM
suspendiert, mit 1,65 ml (13 mmol) Trimethylsilylchlorid und 2,26 ml (13 mmol)
DIEA versetzt. Der Ansatz wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und im Eisbad ab-
gekühlt. Anschließend wurden 1,47 g (6,82 mmol) 4-Cyano-
20 Benzylsulfonylchlorid und 1,19 ml (6,82 mmol) DIEA innerhalb von 30 min zu-
gesetzt. Der Ansatz wurde weitere 15 min unter Eiskühlung und danach für weite-
re 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum ent-
fernt, der Rückstand in Wasser (mit 1 N NaOH auf pH 8,5-9 gebracht) gelöst und
2 x mit Ether extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 5 %
25 KHSO_4 -Lösung angesäuert und 3 x mit Essigester extrahiert. Die vereinte Essig-
esterphase wurde jeweils 3 x mit 5 % KHSO_4 -Lösung und NaCl-gesättigter Lö-
sung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vaku-
um entfernt.

Ausbeute: 1,4 g (4,11 mmol Feststoff), HPLC: 48,89 % B

30

7d) 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid

1 g (2,94 mmol) 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-OH und 0,884 g (2,94 mmol) H-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x HCl (siehe Beispiel 1d) wurden unter Rühren und Eiskühlung in 15 ml DMF gelöst und mit 1,53 g (2,94 mmol) PyBop sowie 1,38 ml (7,94 mmol) DIEA versetzt. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wurde im Vakuum eingengt, der verbleibende Rückstand in Essigester gelöst und jeweils 3 x mit 5 % KHSO₄, NaCl-gesättigtem Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und nochmals mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

Ausbeute: 1,4 g (2,386 mmol) Öl, HPLC: 46,05 % B

7e) 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid x Acetat
1 g (1,7 mmol) 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Acetyloxamidino)-Benzylamid wurden in 70 ml 90 % Essigsäure gelöst, mit 150 mg Katalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt und 5 h mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Toluol versetzt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieser Vorgang wurde nochmals wiederholt. Der verbleibende Rückstand wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 0,85 g (1,44 mmol als Acetat-Salz) Feststoff HPLC: 37,55 % B

Ca. 60 mg dieses Rohproduktes wurden mit präparativer HPLC gereinigt.

MS: berechnet 528,2 (monoisotopic), gefunden 530,1 [M+H]⁺

7f) 4-Aminomethyl-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid x 2 TFA

200 mg Rohprodukt an 4-Cyano-Benzylsulfonyl-dSer(tBu)-Gly-4-(Amidino)-Benzylamid x Acetat wurden in 50 ml 90 % Essigsäure und 5 ml 1 N HCl gelöst, mit 40 mg Katalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt und über Nacht bei 40 °C mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungs-

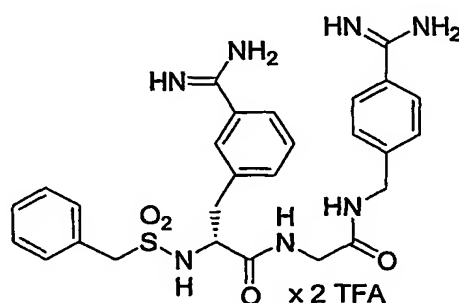
mittel im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit präparativer reversed phase HPLC gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (als 2 x TFA-Salz) Feststoff HPLC: 26,05 % B

MS: berechnet 532,25 (monoisotopic), gefunden 533,7 [M+H]⁺

5

**Beispiel 8: Benzylsulfonyl-dPhe(3-Amidino)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid
x 2 TFA**



10

8a) Benzylsulfonyl-dPhe(3-CN)-OH

1 g (4,42 mmol) H-dPhe(3-CN)-OH x HCl wurden in einer Mischung von 40 ml Dioxan und 10 ml Wasser gelöst, der pH wurde durch Zugabe von DIEA auf pH 8-9 eingestellt. Der Ansatz wurde im Eisbad gekühlt, über einen Zeitraum von 3 h wurden insgesamt 1,265 g (6,63 mmol) in mehreren Portionen zugegeben, wobei der pH-Wert durch Zugabe von DIEA auf 8-9 eingestellt wurde. Nach 1 h wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester und 5 % KHSO₄-Lösung aufgenommen. Die Essigesterphase wurde 3 x mit 5 % KHSO₄-Lösung und 3 x mit NaCl-gesättigter wässriger Lösung gewaschen. Die Essigesterphase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde aus Essigester kristallisiert.

15

20

Ausbeute: 1,6 g (weißer Feststoff), HPLC bei 45,8 % B8

8b) Benzylsulfonyl-dPhe(3-Acetyloxamidino)-OH

25

800 mg (2,32 mmol) Benzylsulfonyl-dPhe(3-CN)-OH wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 280 mg (4 mmol) Hydroxylamin x HCl und 0,63 ml (3,6 mmol) DIEA versetzt. Der Ansatz wurde 5 h unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 30 ml Essigsäure gelöst. Es wurden 665 µl (7 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben, der Ansatz wurde 30 min bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester gelöst und 2 x mit 5 % KHSO₄-Lösung und 3 x mit NaCl-gesättigter wässriger Lösung gewaschen. Die Essigesterphase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vaku- 10 um entfernt. Ausbeute: 805 mg (Öl), HPLC bei 38,5 % B

8c) Benzylsulfonyl-dPhe(3-Acetyloxamidino)-Gly-4-(Acetyloxamidino) Benzylamid

100 mg (0,24 mmol) Benzylsulfonyl-dPhe(3-Acetyloxamidino)-OH und 75 mg 15 (0,25 mmol) H-Gly-4-(Acetyloxamidino)Benzylamid x HCl (siehe Beispiel 1d) wurden unter Rühren und Eiskühlung in 5 ml DMF gelöst und mit 125 mg (0,24 mmol) PyBop sowie 125 µl DIEA versetzt. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wurde im Vakuum eingengt, der verbleibende Rückstand in Essigester gelöst und jeweils 3 20 x mit 5 % KHSO₄, NaCl-gesättigtem Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und nochmals mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

Ausbeute: 1,43 mg gelbliches Öl, HPLC: 38,3 % B

25

8d) Benzylsulfonyl-dPhe(3-Amidino)-Gly-4-(Amidino)Benzylamid

100 mg Benzylsulfonyl-dPhe(3-Acetyloxamidino)-Gly-4-(Acetyloxamidino) Benzylamid wurden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 20 mg Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre hyd- 30 riert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde mit präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 25 mg, HPLC bei 24,6 % B

MS: berechnet 549,22 (monoisotopic), gefunden 550,3 [M+H]⁺

5

Verwendete Abkürzungen:

	Ac	Acetyl
	4-Amba	4-Amidinobenzylamid
	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
10	Bzl	Benzyl
	dCha	d-βCyclohexylalanin
	CKIBE	Chlorkohlensäureisobutylester
	Dab	α,γ-Diaminobuttersäure
	Dap	α,β-Diaminopropionsäure
15	DIEA	Diisopropylethylamin
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	i.V.	im Vakuum
	NMM	N-Methylmorpholin
	PyBOP	Benzotriazol-1-yl-N-oxy-tris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluoro-
20		phosphat
	TEA	Triethylamin
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran
	tBu	tert.-Butyl

25

Patentansprüche

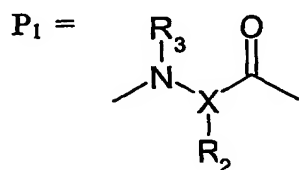
1. Verbindung der allgemeinen Formel I



wobei

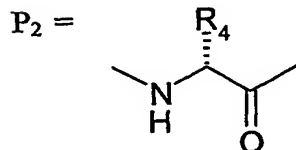
A P₂—P₁ mit

10



und

15



ist;

20

R₁ H oder -(CH₂)_aCOOR₆ mit a = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise mit a= 0, 1 oder 2, ist, wobei R₆ ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist;

25

R₂ ein H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder -(CH₂)_cCOOR₈ mit c = 1, 2, 3 oder 4, wobei R₈ H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist, oder -(CH₂)_d-OR₉ mit d = 1, 2, 3 oder 4, wobei R₉ H ist, oder

30

- 5 $-(CH_2)_eOR_{10}$, $-(CH_2)_eSR_{10}$, $-(CH_2)_e$ -Guanidino, $-(CH_2)_e$ -Imidazol oder $-(CH_2)_eNHR_{10}$ mit $e = 1, 2, 3, 4$ oder 5 ist, wobei R_{10} H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;
- 10 R_3 H oder $-(CH_2)_bR_7$ mit $b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ oder 8 , vorzugsweise mit $b = 2$ oder 3 , ist, wobei R_7 H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder ein geladener Rest, vorzugsweise eine $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-, $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidino-
- 15 Gruppe mit $j = 0, 1$ oder 2 ist, wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;
- R_4 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 3, C-Atomen, $-(CH_2)_fOR_{11}$, $-(CH_2)_fSR_{11}$, $-(CH_2)_f$ -Guanidino, $-(CH_2)_f$ -Imidazol, $-(CH_2)_fR_{11}$ oder $-(CH_2)_fNHR_{11}$ mit $f = 1, 2, 3, 4$ oder
- 20 5 , vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, ist, wobei R_{11} H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4 C-Atomen, vor allem tButyl oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der
- 25 Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; wobei P_2 in der Struktur A der allgemeinen Formel I in der D-Konfiguration vorliegt;

R_5 $-(CH_2)_g(CH_3)_h$, $-(CH_2)_i$ -Aryl mit $g + h = i = 0, 1, 2$ oder 3 , $-SO_2R_{12}$,
 $-COR_{12}$, oder $-COOR_{12}$ ist, wobei R_{12} ein verzweigtes oder unverzweigtes
 Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-
 Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aral-
 5 kyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohe-
 xylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist,
 wobei R_5 mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise ei-
 ner $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-,
 $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit $j = 0, 1$ o-
 10 der 2 modifiziert sein kann, wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugs-
 weise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

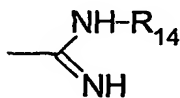
U ein Phenyl- oder Cyclohexylrest ist;
 ein Heterophenyl- oder Heterocyclohexylrest mit vorzugsweise mindestens
 15 einem N, S oder O als Heteroatom, insbesondere Pyridin, Piperidin oder
 Pyrimidin, ist oder
 ein Thiophenrest ist;

V $(CH_2)_n$ mit $n = 0, 1, 2$ oder 3 , vorzugsweise 0 , ist;

X N oder CH, vorzugsweise CH, ist;

20 Y N oder $(CH)_m$ mit $m = 0$ oder 1 , vorzugsweise CH, ist;

Z in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Aminomethyl-, eine Guanidino-
 funktion oder eine Amidinogruppe



25

ist, wobei R_{14} H, OH, NH_2 , $-COR_{15}$ oder $-COOR_{15}$ ist, wobei R_{15} ein ver-
 zweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8,
 insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen oder ein substituierter
 oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-
 30 rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8,
 vor allem 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 2 C-Atome und der Aryl-

oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere geladene Reste vorzugsweise abgeleitet von -COOH, -CH(COOH)₂, -SO₂H, NH₂, einer Amidino-, Hydroxyamidino-, Amidrazono- oder Guanidinogruppe in den Resten R₁, R₂, R₃ oder R₅ vorhanden sind;

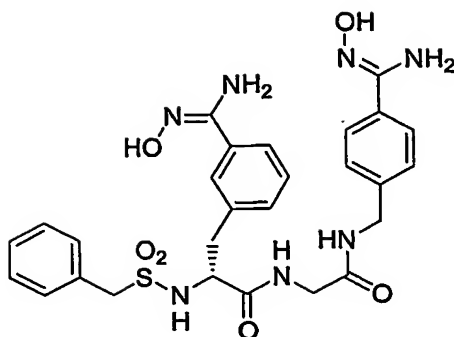
oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Prodrugs oder in Form ihres Salzes.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei U an 1, 2 oder 3 Positionen vorzugsweise mit einem Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, oder einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder Propoxyrest substituiert ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine Carboxylgruppe als Ester, bevorzugt als Ethylester, geschützt vorliegt, die im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.
4. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R₉ in diesem Fall ein Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonyl-Rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome und der Arylrest vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 6 C-Atome besitzt; und wobei R₉ im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.
5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P₂ in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Citrullin,

- D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Amidinophenylglycin, D-4-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylglycin, D-4-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, 3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-4-Piperidinyllalanin, D-4-Piperidinylhomoalanin, D-4-Piperidinylglycin, D-4-N-(Amidino)Piperidinyllalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylhomoalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylglycin, D-3-Piperidinyllalanin, D-3-Piperidinylhomoalanin, D-3-Piperidinylglycin, D-3-Amidinopiperidinyllalanin, D-3-Amidinopiperidinylhomoalanin, D-3-Amidinopiperidinylglycin, D-4-Aminocyclohexylalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylhomoalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylglycin in cis oder trans, n-Butylamidinoglycin, n-Pentylamidinoglycin, n-Propylamidinoglycin, D-Alanin(3-(1-N-Piperazinyl) oder D-Homoalanin(3-(1-N-Piperazinyl)).
6. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P₂ in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-Canavanin, D-Homocanavanin, D-Norcanavanin, 2-Amino-4-Amidinohydrazono-Buttersäure, 2-Amino-3-Amidinohydrazono-Propionsäure, 2-Amino-5-Amidinohydrazono-Pentansäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Buttersäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-

Propionsäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Pentansäure, 4-Imidazolyl-Propargylglycin, D-Histidin, D-Homohistidin, D-Histidin-(1-Methyl), D-Homohistidin-(1-Methyl), D-Histidin-(3-Methyl), D-Homohistidin-(3-Methyl), D-Alanin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Homoalanin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Glycin(4-[5-2(-amino)imidazolyl], D-Alanin(4-Pyridyl), D-Homoalanin(4-Pyridyl), D-Glycin(4-Pyridyl), D-Alanin(3-Pyridyl), D-Homoalanin(3-Pyridyl), D-Glycin(3-Pyridyl), D-Alanin(2-Pyridyl), D-Homoalanin(2-Pyridyl), D-Glycin(2-Pyridyl), D-Alanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Alanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-2-Amino-3-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-buttersäure, D-Alanin(3-(2-benzimidazolyl)), D-Homoalanin(3-(2-benzimidazolyl)), D-Alanin(3-(3-Quinoliny), D-Homoalanin(3-(3-Quinoliny), D-Tryptophan, D-Homotryptophan, D-Tryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-Homotryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-2-Amino-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-4-Hydroxyamidinophenylalanin, D-4-Hydroxyamidinophenylhomoalanin, D-4-Hydroxyamidinophenylglycin, D-3-Hydroxyamidinophenylalanin, D-3-Hydroxyamidinophenylhomoalanin, D-3-Hydroxyamidinophenylglycin, D-4-Aminophenylalanin, D-4-Aminophenylhomoalanin, D-4-Aminophenylglycin, D-3-Aminophenylalanin, D-3-Aminophenylhomoalanin, D-3-Aminophenylglycin.

7. Verbindung der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung die folgende Struktur aufweist



wobei die in der Struktur enthaltenen Hydroxamidinogruppen im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in die analogen Amidinogruppen umgewandelt werden, wodurch die inhibitorisch wirksame Inhibitorstruktur entsteht.

8. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent am substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ein Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor, ist.
9. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen bevorzugt als Salze vorliegen, vorzugsweise mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder vorzugsweise als Salze mit geeigneten organischen Säuren.
10. Verbindung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass bevorzugte Salze von Mineralsäuren auch Sulfate sind und geeignete organische Säuren beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure, Methylsulfonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure oder Trifluoressigsäure sind, wobei bevorzugte Salze von organischen Säuren Acetate sind.
11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sequentiell die entspre-

chenden Aminosäuren an ein 4-Acetyloxamidinobenzylamin angekoppelt werden, wobei die N-terminale Aminosäure entweder den R₅-Rest bereits trägt oder dieser anschließend daran gebunden wird.

- 5 12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
- 10 13. Arzneimittel nach Anspruch 12, wobei das Arzneimittel in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt wird.
- 15 14. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 zur Therapie oder Prophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines thromboembolischen Ereignisses, insbesondere in oraler, subkutaner, intravenöser oder transdermaler Form.
- 20 15. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 zur Diagnose eines thromboembolischen Ereignisses.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/06 A61K31/35 A61K38/04 A61P7/02 C07C257/00
C07D213/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K C07C C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HO J Z ET AL: "Exploratory Solid-Phase Synthesis Of factor Xa Inhibitors: Discovery And Application of P3-Heterocyclic Amides As Novel Types Of Non-Basis Arginine Surrogates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, 1999, pages 3459-3464, XP002245018 ISSN: 0960-894X cited in the application page 3460, paragraph 1 - paragraph 2; examples 1,2G,2K	1-15
X	WO 01 96366 A (KUENZEL SEBASTIAN ;SCHWEINITZ ANDREA (DE); STEINMETZER TORSTEN (DE) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application claim 1; example 2	1-15
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 June 2003

Date of mailing of the International search report

04/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/EP 02487

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 00 58346 A (BELLEVERGUE PATRICE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); MCCORT GARY (FR); MAR) 5 October 2000 (2000-10-05) page 42, line 23; claim 1; examples 5,8,9,15,18-20,23,26,28,29,31,33,35-39 ---	1-15
X	US 6 030 972 A (HORNBERGER WILFRIED ET AL) 29 February 2000 (2000-02-29) the whole document ---	1-15
X	US 5 726 159 A (SCHACHT AARON L ET AL) 10 March 1998 (1998-03-10) column 19, line 1 - line 49; claim 1; examples 23-27,30,34-36,89-92 column 10, line 17 ---	1-15
X	WO 94 29336 A (ANTONSSON KARL THOMAS ; GUSTAFSSON NILS DAVID (SE); NILSSON NILS OL) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document ---	1-15
X	KUENZEL S ET AL: "4-Amidinobenzylamine-Based Inhibitors of Urokinase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 12, 25 February 2002 (2002-02-25), pages 644-648, XP002245019 ISSN: 0960-894X page 646, left-hand column, paragraph 1; tables 2,3 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02487

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see Supplemental Sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 1

Although Claim 14 relates to a method for treatment of the human body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound. Although Claim 15 relates to a diagnostic method carried out on the human body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02487

Patent document cited in search report	Classification date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196366	A	20-12-2001	DE 10029015 A1 20-12-2001 AU 8184301 A 24-12-2001 WO 0196366 A2 20-12-2001 EP 1294741 A2 26-03-2003
WO 0058346	A	05-10-2000	FR 2791683 A1 06-10-2000 AU 3301700 A 16-10-2000 WO 0058346 A1 05-10-2000
US 6030972	A	29-02-2000	AU 708001 B2 29-07-1999 AU 4875196 A 04-09-1996 BG 63697 B1 30-09-2002 BG 101835 A 29-05-1998 BR 9607582 A 07-07-1998 CA 2211109 A1 22-08-1996 CN 1175953 A 11-03-1998 CZ 9702457 A3 17-06-1998 WO 9625426 A1 22-08-1996 EP 0873356 A1 28-10-1998 FI 973360 A 15-08-1997 HR 960075 A1 31-12-1997 HU 9800263 A2 29-06-1998 JP 11500120 T 06-01-1999 NO 973764 A 15-10-1997 NZ 302649 A 28-01-2000 PL 321759 A1 22-12-1997 SI 9620037 A 28-02-1998 SK 104697 A3 04-11-1998 TR 9700803 T1 21-02-1998 TW 450968 B 21-08-2001 US 2002169318 A1 14-11-2002 US 6444817 B1 03-09-2002 ZA 9601276 A 19-08-1997
US 5726159	A	10-03-1998	AU 684918 B2 08-01-1998 AU 1975295 A 18-09-1995 BR 9506979 A 18-11-1997 CA 2183464 A1 09-08-1995 CN 1147205 A 09-04-1997 CZ 9602584 A3 11-06-1997 EP 0672658 A1 20-09-1995 FI 963451 A 03-09-1996 HU 76330 A2 28-08-1997 IL 112795 A 28-01-2001 JP 9509937 T 07-10-1997 NO 963684 A 28-10-1996 NZ 282588 A 19-12-1997 PL 320637 A1 13-10-1997 RU 2148585 C1 10-05-2000 TW 401403 B 11-08-2000 WO 9523609 A1 08-09-1995 US 5705487 A 06-01-1998 US 5707966 A 13-01-1998 US 5914319 A 22-06-1999 US 5710130 A 20-01-1998
WO 9429336	A	22-12-1994	AT 200783 T 15-05-2001 AU 684086 B2 04-12-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9429336	A	AU 6986994 A	03-01-1995
		BR 9406746 A	19-03-1996
		CA 2162900 A1	22-12-1994
		CN 1127509 A ,B	24-07-1996
		CN 1278530 A	03-01-2001
		CZ 9503020 A3	17-04-1996
		DE 69427150 D1	31-05-2001
		DE 69427150 T2	06-09-2001
		DE 701568 T1	02-06-1999
		DK 701568 T3	18-06-2001
		EE 3264 B1	17-04-2000
		EG 20671 A	30-11-1999
		EP 1067136 A1	10-01-2001
		EP 0701568 A1	20-03-1996
		ES 2128277 T1	16-05-1999
		FI 955828 A	04-12-1995
		GR 3036258 T3	31-10-2001
		HR 940311 A1	31-10-1996
		HU 74739 A2	28-02-1997
		IL 109634 A	11-04-1999
		JP 8511018 T	19-11-1996
		JP 3205558 B2	04-09-2001
		JP 2001322974 A	20-11-2001
		JP 2002047264 A	12-02-2002
		LT 1947 A ,B	27-12-1994
		MX 9404114 A1	31-01-1995
		NO 954873 A	01-02-1996
		NZ 267534 A	22-08-1997
		PL 311819 A1	18-03-1996
		PT 701568 T	30-08-2001
		RU 2142469 C1	10-12-1999
		WO 9429336 A1	22-12-1994
		SG 48013 A1	17-04-1998
		SI 701568 T1	31-08-2001
		SK 145495 A3	01-10-1996
		TW 403731 B	01-09-2000
		US 5780631 A	14-07-1998
		US 5602253 A	11-02-1997
		US 5783563 A	21-07-1998
		US 5723444 A	03-03-1998
		US 5939392 A	17-08-1999
		US 5856307 A	05-01-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01487

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/06 A61K31/435 A61K38/04 A61P7/02 C07C257/00
C07D213/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K C07C C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>HO J Z ET AL: "Exploratory Solid-Phase Synthesis Of factor Xa Inhibitors: Discovery And Application of P3-Heterocyclic Amides As Novel Types Of Non-Basis Arginine Surrogates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 9, 1999, Seiten 3459-3464, XP002245018 ISSN: 0960-894X in der Anmeldung erwähnt Seite 3460, Absatz 1 - Absatz 2; Beispiele 1,2G,2K</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE VERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 96366 A (KUENZEL SEBASTIAN ;SCHWEINITZ ANDREA (DE); STEINMETZER TORSTEN (DE) 20. Dezember 2001 (2001-12-20) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 2 ----	1-15
X	WO 00 58346 A (BELLEVERGUE PATRICE ;SANOFI SYNTHELABO (FR); MCCORT GARY (FR); MAR) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Seite 42, Zeile 23; Anspruch 1; Beispiele 5,8,9,15,18-20,23,26,28,29,31,33,35-39 ----	1-15
X	US 6 030 972 A (HORNBERGER WILFRIED ET AL) 29. Februar 2000 (2000-02-29) das ganze Dokument ----	1-15
X	US 5 726 159 A (SCHACHT AARON L ET AL) 10. März 1998 (1998-03-10) Spalte 19, Zeile 1 - Zeile 49; Anspruch 1; Beispiele 23-27,30,34-36,89-92 Spalte 10, Zeile 17 ----	1-15
X	WO 94 29336 A (ANTONSSON KARL THOMAS ;GUSTAFSSON NILS DAVID (SE); NILSSON NILS OL) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) das ganze Dokument ----	1-15
X	KUENZEL S ET AL: "4-Amidinobenzylamine-Based Inhibitors of Urokinase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 12, 25. Februar 2002 (2002-02-25), Seiten 644-648, XP002245019 ISSN: 0960-894X Seite 646, linke Spalte, Absatz 1; Tabellen 2,3 -----	1-15

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung. Obwohl der Anspruch 15 sich auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen Körper vorgenommen wird, bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02487

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0196366	A	20-12-2001	DE 10029015 A1 20-12-2001 AU 8184301 A 24-12-2001 WO 0196366 A2 20-12-2001 EP 1294741 A2 26-03-2003
WO 0058346	A	05-10-2000	FR 2791683 A1 06-10-2000 AU 3301700 A 16-10-2000 WO 0058346 A1 05-10-2000
US 6030972	A	29-02-2000	AU 708001 B2 29-07-1999 AU 4875196 A 04-09-1996 BG 63697 B1 30-09-2002 BG 101835 A 29-05-1998 BR 9607582 A 07-07-1998 CA 2211109 A1 22-08-1996 CN 1175953 A 11-03-1998 CZ 9702457 A3 17-06-1998 WO 9625426 A1 22-08-1996 EP 0873356 A1 28-10-1998 FI 973360 A 15-08-1997 HR 960075 A1 31-12-1997 HU 9800263 A2 29-06-1998 JP 11500120 T 06-01-1999 NO 973764 A 15-10-1997 NZ 302649 A 28-01-2000 PL 321759 A1 22-12-1997 SI 9620037 A 28-02-1998 SK 104697 A3 04-11-1998 TR 9700803 T1 21-02-1998 TW 450968 B 21-08-2001 US 2002169318 A1 14-11-2002 US 6444817 B1 03-09-2002 ZA 9601276 A 19-08-1997
US 5726159	A	10-03-1998	AU 684918 B2 08-01-1998 AU 1975295 A 18-09-1995 BR 9506979 A 18-11-1997 CA 2183464 A1 09-08-1995 CN 1147205 A 09-04-1997 CZ 9602584 A3 11-06-1997 EP 0672658 A1 20-09-1995 FI 963451 A 03-09-1996 HU 76330 A2 28-08-1997 IL 112795 A 28-01-2001 JP 9509937 T 07-10-1997 NO 963684 A 28-10-1996 NZ 282588 A 19-12-1997 PL 320637 A1 13-10-1997 RU 2148585 C1 10-05-2000 TW 401403 B 11-08-2000 WO 9523609 A1 08-09-1995 US 5705487 A 06-01-1998 US 5707966 A 13-01-1998 US 5914319 A 22-06-1999 US 5710130 A 20-01-1998
WO 9429336	A	22-12-1994	AT 200783 T 15-05-2001 AU 684086 B2 04-12-1997

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9429336	A	AU 6986994 A	03-01-1995
		BR 9406746 A	19-03-1996
		CA 2162900 A1	22-12-1994
		CN 1127509 A , B	24-07-1996
		CN 1278530 A	03-01-2001
		CZ 9503020 A3	17-04-1996
		DE 69427150 D1	31-05-2001
		DE 69427150 T2	06-09-2001
		DE 701568 T1	02-06-1999
		DK 701568 T3	18-06-2001
		EE 3264 B1	17-04-2000
		EG 20671 A	30-11-1999
		EP 1067136 A1	10-01-2001
		EP 0701568 A1	20-03-1996
		ES 2128277 T1	16-05-1999
		FI 955828 A	04-12-1995
		GR 3036258 T3	31-10-2001
		HR 940311 A1	31-10-1996
		HU 74739 A2	28-02-1997
		IL 109634 A	11-04-1999
		JP 8511018 T	19-11-1996
		JP 3205558 B2	04-09-2001
		JP 2001322974 A	20-11-2001
		JP 2002047264 A	12-02-2002
		LT 1947 A , B	27-12-1994
		MX 9404114 A1	31-01-1995
		NO 954873 A	01-02-1996
		NZ 267534 A	22-08-1997
		PL 311819 A1	18-03-1996
		PT 701568 T	30-08-2001
		RU 2142469 C1	10-12-1999
		WO 9429336 A1	22-12-1994
		SG 48013 A1	17-04-1998
		SI 701568 T1	31-08-2001
		SK 145495 A3	01-10-1996
		TW 403731 B	01-09-2000
		US 5780631 A	14-07-1998
		US 5602253 A	11-02-1997
		US 5783563 A	21-07-1998
		US 5723444 A	03-03-1998
		US 5939392 A	17-08-1999
		US 5856307 A	05-01-1999